

PDF hosted at the Radboud Repository of the Radboud University Nijmegen

The following full text is a publisher's version.

For additional information about this publication click this link.

<http://hdl.handle.net/2066/91227>

Please be advised that this information was generated on 2017-12-06 and may be subject to change.

Een onthullende kijk in urine

INAUGURELE REDE DOOR PROF. DR. JOOST HOENDEROP

Radboud Universiteit Nijmegen



INAUGURELE REDE
PROF. DR. JOOST HOENDEROP



In zijn oratie bespreekt Joost Hoenderop de betekenis van urine voor de fysiologie en regulatie van de mineraalbalans. Hij richt zich op het onderzoek naar de moleculaire nierfysiologie van de mineraalhuishouding in het lichaam. Mineralen als calcium, magnesium en fosfaat zijn onmisbaar voor de botopbouw, de spierfunctie, de

werking van zenuwcellen en de productie van hormonen en andere stoffen.

Om deze processen goed te laten verlopen, heeft de mens een goede regulatie van de mineraalbalans ontwikkeld, waarbij de nieren een belangrijke functie hebben. Het blijkt ook dat de nieren zelf veel hormonen aanmaken die op hun beurt een rol spelen bij de mineraalbalans.

Er zijn echter nog zeer veel onduidelijkheden met betrekking tot de regulatie van de mineraalhuishouding. Veel ziektebeelden, zoals diabetes en chronisch nierfalen, maar ook veroudering en het gebruik van sommige geneesmiddelen, gaan gepaard met verstoringen in de mineraalbalans.

Hoenderop onderzoekt de moleculaire oorzaken van de verstoringen in de mineraalbalans van de mens, om op basis daarvan nieuwe therapieën te ontwikkelen. Hij zal laten zien dat fundamentele wetenschap essentieel is om tot nieuwe inzichten te komen en daardoor nieuwe therapieën te kunnen ontwikkelen.

Prof. dr. Joost Hoenderop (Nijmegen, 1969) studeerde biologie en promoveerde in 2000 (cum laude) in Nijmegen. Hij specialiseerde zich als postdoc in de moleculaire nierfysiologie aan de Universiteit van Lausanne (Zwitserland). Sinds 2003 werkt hij als moleculair nierfysioloog bij de afdeling Fysiologie van het UMC St Radboud. In 2006 ontving hij een European Young Investigators award voor zijn onderzoek naar de effecten van bioactieve stoffen in de urine op de mineraalbalans. Sinds juli 2010 is hij hoogleraar Moleculaire nierfysiologie aan de Radboud Universiteit Nijmegen.

EEN ONTHULLENDE KIJK IN URINE

Een onthullende kijk in urine

Rede uitgesproken bij de aanvaarding van het ambt van hoogleraar Moleculaire nierfysiologie aan het UMC St Radboud/ de Radboud Universiteit Nijmegen op vrijdag 15 april 2011

door prof. dr. Joost Hoenderop

Vormgeving en opmaak: Nies en Partners bno, Nijmegen

Fotografie omslag: Bert Beelen

Drukwerk: Van Eck & Oosterink

© Prof. dr. Joost Hoenderop, Nijmegen, 2011

Niets uit deze uitgave mag worden vermenigvuldigd en/of openbaar worden gemaakt middels druk, fotokopie, microfilm, geluidsband of op welke andere wijze dan ook, zonder voorafgaande schriftelijke toestemming van de copyrighthouder.

*Mijnheer de rector magnificus,
zeer gewaardeerde toehoorders,*

Vandaag is het voor mij een bijzondere dag. Met de rede die ik ga uitspreken, aanvaard ik het ambt van hoogleraar op het vakgebied van de fysiologie. Geregeld wordt mij de vraag gesteld wat ik nu precies doe als hoogleraar. Ik antwoord dan: 'Ik ben nierfysioloog.' Als ik vervolgens een vragende blik krijg, voeg ik daaraan toe: 'Moleculair nierfysioloog.' Deze toevoeging blijkt geen extra opheldering te geven, waarna meestal een volgende vraag volgt: 'Wat doet een moleculair nierfysioloog eigenlijk?'

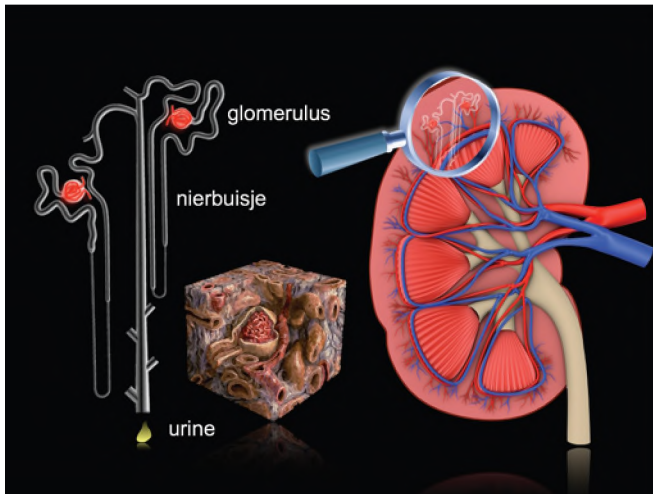
Ik ben verheugd dat u allen vandaag gekomen bent, zodat ik u wat meer kan vertellen over mijn boeiende vak. Fysiologie is de wetenschap die de levensverrichtingen van organismen bestudeert. Geen enkel vakgebied is zo nauw betrokken bij het leven en heeft zo veel interacties met andere wetenschapsgebieden. Om de nierfysiologie goed te kunnen begrijpen, zullen we moeten weten hoe nieren communiceren met andere organen in het lichaam en hoe biochemische processen plaatsvinden in de niercellen, maar ook hoe de moleculaire aansturing van eiwitten is geregeld. Het moleculair onderzoek neemt daarbij een steeds belangrijkere plaats in. Het leert ons over de functie van onbekende genen en het geeft waardevolle informatie over het ontstaan van nierziekten wanneer deze genen zijn ontspoord. Nieuwe aangrijpingspunten voor de therapeutische behandeling van nierziekten ontstaan vaak op dit snijvlak van de moleculaire biologie en de fysiologie.

Mijn rede, getiteld *Een onthullende kijk in urine*, is gericht op de kennis die wij in de afgelopen jaren hebben vergaard over het complexe samenspel van de cellen in de nier die nauwkeurig bepalen welke stoffen via de urine ons lichaam moeten verlaten en welke juist behouden moeten blijven. De urine is een soort barometer van ons lichaam, die vertelt hoe het met ons gaat, of we ziek zijn en of onze nieren nog wel goed functioneren. Lange tijd werd gedacht dat urine slechts een afvalproduct is en dat urine enkel en alleen bestaat uit stoffen die schadelijk zijn voor het lichaam. Ik zal u echter laten zien dat er allerlei waardevolle bioactieve stoffen in urine voorkomen.

WERKPAARDEN IN ONS LICHAAM

Zoals u weet, wordt de urine gevormd door de nieren. Het zijn boonvormige organen die zich aan weerszijden van de wervelkolom en achter de buikholte bevinden. Ik som een paar feiten voor u op¹.

- Nieren zijn van levensbelang. Zonder nierfunctie ga je dood.
- Meer dan tien procent van de volwassen wereldbevolking heeft enige vorm van nierbeschadiging. Bekende risicofactoren voor het ontwikkelen van nierlijden zijn diabetes, hypertensie, roken, zwaarlijvigheid en de aanwezigheid van nierziekten in de familie.



Figuur 1: Afbeelding van het nefron. Het nefron vormt de functionele eenheid van de nier. Een humane nier is opgebouwd uit ongeveer één miljoen nefronen.

- Wereldwijd worden meer dan anderhalf miljoen mensen in leven gehouden door middel van dialyse of transplantatie. De mondiale kosten zullen de komende tien jaar naar verwachting de duizend miljard dollar overstijgen. Hieruit mogen we concluderen dat nieronderzoek meer dan noodzakelijk is.
- De Nierstichting bestaat al meer dan veertig jaar in Nederland. Elk jaar wordt door vrijwilligers voor deze stichting zo'n vijf miljoen euro opgehaald voor wetenschappelijk onderzoek, ten behoeve van een betere toekomst van de nierpatiënt.

De nieren zijn bijzonder fascinerende organen. Ze hebben als taak de samenstelling van het bloed constant te houden – ongeacht wat we eten, of we sporten en of we jong of oud zijn. Elke druppel bloed wordt 300 maal per dag van onzuiverheden ontdaan. Per etmaal wordt maar liefst 180 liter voorurine gevormd. In deze enorme hoeveelheid vocht bevinden zich ook veel waardevolle elementen, zoals zouten, eiwitten, hormonen en suikers. Toch plassen wij slechts anderhalve liter per dag, hetgeen betekent dat meer dan 99 procent van de voorurine en de daarin opgeloste waardevolle stoffen wordt opgenomen.

Wanneer we met een vergrootglas naar de nier kijken, zien we de volgende structuur (Figuur 1). U moet zich voorstellen dat hier bovenaan het bloed wordt gefiltreerd in de glomerulus, een moleculaire zeef die alleen stoffen tot een bepaalde grootte doorlaat. Vervolgens komt de vloeistof terecht in een tubulaire structuur, een soort tuinslang, waar direct contact is met niercellen om uitwisseling van stoffen te bewerkstelligen. Deze structuur vormt de functionele eenheid van de nier en wordt het nefron genoemd.



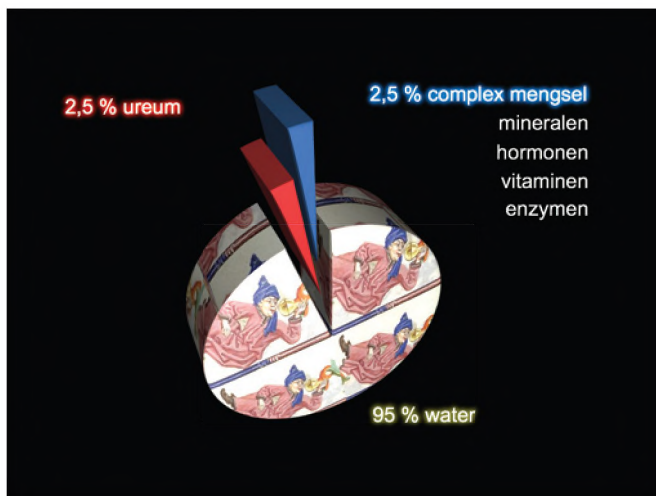
Figuur 2: Jan Adriaensz. van Staveren 1625 – 1668, Rijksmuseum Amsterdam.

De nier is opgebouwd uit één miljoen nefronen en de totale lengte van alle nierbuisjes is ruim tweehonderd kilometer. Dat wat niet wordt opgenomen, belandt uiteindelijk in de urine.

URINEONDERZOEK

Het onderzoek van urine is vandaag de dag een belangrijke manier waarop artsen aan informatie komen over de gezondheidstoestand van hun patiënten. Dat was in de premoderne geneeskunde niet anders. In de middeleeuwse iconografie was de inspectie van urine, beter bekend als het 'piskijken', bijna synoniem aan het uitvoeren van medisch onderzoek². Talrijke schilderijen en prenten zijn hier het bewijs van. Op die afbeeldingen wordt menigmaal de dokter uitgebeeld bij het verrichten van een diagnostische handeling. De arts houdt een urinaal omhoog, om bij doorvallend licht de urine van de zieke aandachtig te onderzoeken, zoals u hier ziet op een schilderij van Van Staveren (*Figuur 2*). De uroscopie, oftewel het analyseren van urine, was allesbehalve eenvoudig. Niet alleen moest er worden gelet op de kleur, om zo de meer dan twintig verschillende kleurschakeringen te kunnen onderscheiden, ook speelden de consistentie, de geur en de aanwezigheid van bezinsel een aanzienlijke rol. Dit alles werd zorgvuldig geanalyseerd om op bijna magische wijze de diagnose te stellen³.

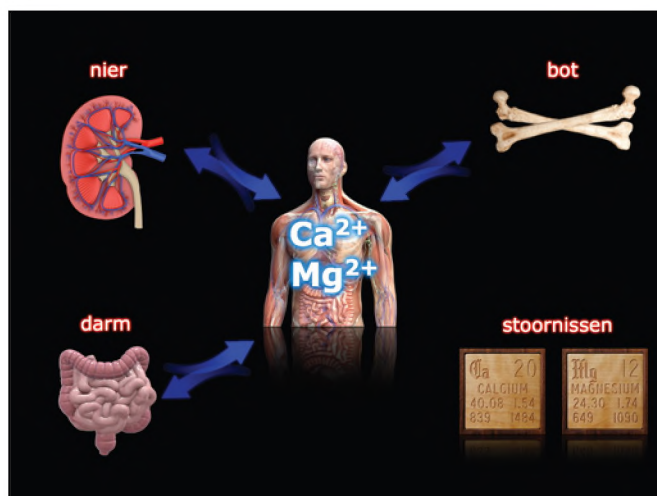
In de oudheid, zo'n vijfhonderd jaar voor Christus, was de geneeskunde sterk verbonden met magie en religie. In de medische school van Kos ontwikkelde Hippocrates zijn theorieën, waarbij de analytische methode de magische benadering verdrong. Hij maakte een inschatting van de temperatuur van de verschillende lichaamsdelen en rook



Figuur 3: Samenstelling van urine.

systematisch aan de geur van allerlei afscheidingen, waaronder urine, ontlasting, slijm en braaksel. Hij controleerde de kleur en ook de samenstelling en moest vaak zelfs de smaak ervan proeven, waarvoor enige zelfoverwinning nodig zal zijn geweest. Ook als medicijn voldoet urine al eeuwen, al zul je zelden iemand tegenkomen die toegeeft daadwerkelijk urine te gebruiken. Zo zijn er aanwijzingen dat urine zou helpen tegen kaalheid, wintertenen en ook tegen allerlei ontstekingsreacties^{3,4}.

Ruime tijd geleden onthulden twee wetenschappers uit Australië in het Engelse weekblad *New Scientist* dat urine zeker niet alleen maar een afvalproduct is⁴. Deze Australiërs onderzochten in hun studie de motivaties van yogabeoefenaars in India om hun eigen ochtendurine te drinken. Ze vonden na analyse van de urine de stof melatonine. Deze stof wordt gemaakt in de pijnappelklier, die in de hersenen is gelegen. Melatonine is een hormoon dat onder andere zorgt voor het inslapen. De stof wordt tegenwoordig door veel mensen gebruikt als een natuurlijke ondersteuning voor een gezonde nachtrust. Als wetenschapper bedenk je dan dat er pas echt bewijs is voor het nut van het drinken van ochtendurine na een uitgebreide studie waarbij er ten minste twee groepen van proefpersonen zijn: een urinedrinkende groep en een groep die een controlevloeistof inneemt. Maar hoe motiveer je nu proefpersonen om elke dag een glas urine te drinken? We zouden misschien de mensen hier in de zaal in twee groepen kunnen verdelen? Het schijnt dat in ochtendurine nog veel bruikbare stoffen zitten die niet goed zijn opgenomen door onze nieren. Zoals u hier ziet, bestaat urine voor 95 procent uit water, 2,5 procent uit ureum en 2,5 procent uit een complex mengsel van vitaminen, mineralen, eiwitten,



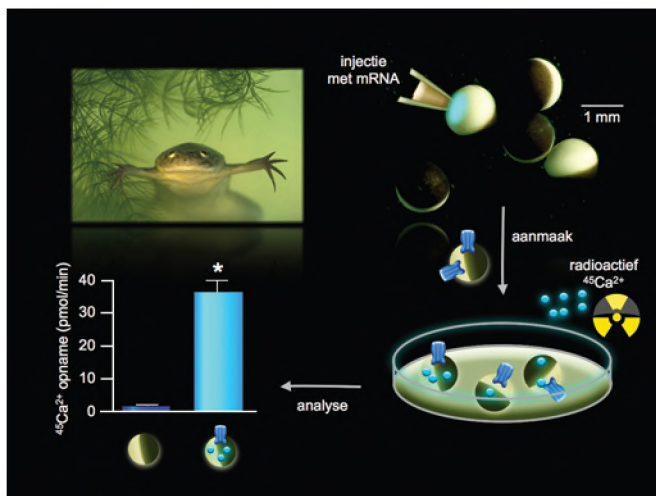
Figuur 4: De calcium- en magnesiumhuishouding wordt voortdurend constant gehouden waarbij drie organen een belangrijke rol spelen, te weten: de darmen, de nieren en het bot.

enzymen en hormonen (Figuur 3). Studies uit mijn onderzoeksgroep en ook die van anderen hebben aangetoond dat met gevoelige meetapparatuur wel 2.500 verschillende eiwitten kunnen worden aangetoond in urine. Straks zal ik u meer hierover vertellen, maar als u het mij vraagt, kies ik nog steeds liever voor een cappuccino op het vroege ochtenduur.

MINERALEN EN POORTWACHTERS

Waarom is urine belangrijk? Niercellen vormen een selectieve barrière tussen de voorurine, dat wil zeggen de nog waterige urine die in de nierbuisjes aanwezig is. Water verplaatst zich gemakkelijk door de niercellen van een hoge naar een lagere zoutconcentratie, maar dit is niet mogelijk voor de zouten. Deze moeten actief worden teruggepompt. Hiervoor zijn talrijke moleculaire transportsystemen oftewel poortwachters aanwezig op het oppervlak van de niercellen⁵. Deze poortwachters nemen op efficiënte wijze zouten, suikers en ook eiwitten uit de voorurine op om ze terug te brengen naar het bloed. Zo wordt voorkomen dat ze ons lichaam via de urine verlaten.

Gedurende de afgelopen tien jaar heb ik de mineraalhuishouding in ons lichaam bestudeerd⁶. Mineralen kent u allemaal. Als we praten over mineralen, hebben we het over calcium, magnesium en ook fosfaat. Ze zijn onder andere nodig bij de regulatie van enzymen en hormonen en ook voor de opbouw van ons skelet^{6,7}. Mineralen zijn essentiële stoffen voor ons lichaam en de mineraalconcentratie moet in het bloed binnen

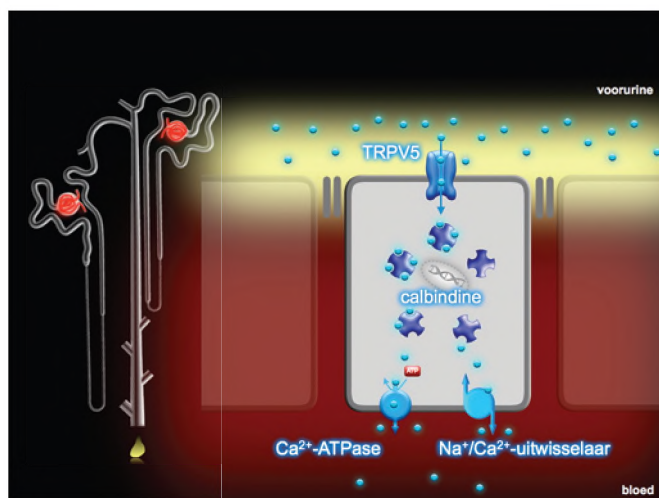


Figuur 5: *Xenopus laevis* eicellen als model om calciumtransporters te bestuderen. Met een naald wordt mRNA in de eicel gebracht waarna het wordt vertaald in eiwit en op het celoppervlak terecht komt. Inertie van de calciumtransporter in de membraan geeft een permeabiliteit voor calcium waardoor de functionele activiteit kan worden gemeten.

zeer nauwe grenzen blijven. Naast de darm, waar de mineralen worden opgenomen, en het bot, dat dient als opslag, vervult de nier een cruciale rol omdat deze bepaalt wat er via de urine ons lichaam verlaat of wat er wordt behouden (Figuur 4).

Er zijn talrijke ziektebeelden bekend waarbij de calciumhuishouding in het lichaam verstoord is. Voorbeelden zijn nierstenen, osteoporose en spier- en zenuwaandoeningen⁵. Ook gedurende de veroudering neemt de calciumbalans af. Een ernstige verstoring van de magnesiumbalans, zoals die onder andere kan optreden bij diabetes, hypertensie en bijvoorbeeld astma, leidt tot intense vermoeidheid, spierkrampen en in de ergste gevallen tot hartritmestoornissen en neurologische symptomen⁶. De aandoeningen kunnen ontstaan door erfelijke ziektebeelden waarin een specifiek gen is gemuteerd, maar ook zien we in toenemende mate dat dit komt door medicijngebruik⁸. In veel gevallen kunnen we nog niet verklaren hoe het calcium- of magnesiumverlies tot stand komt.

Hoe krijg je nu een beter inzicht in de rol van de nier bij de mineraalhuishouding? Hiervoor wil ik u graag meenemen naar een belangrijke stap in mijn ontwikkeling tot moleculair nierfysioloog. Het gaat om mijn promotieonderzoek dat ik ruim tien jaar geleden uitvoerde onder begeleiding van twee collega's, dr. Peter Willems en prof. René Bindels. Ik bestudeerde de werking van het parathormoon en vitamine D, hormonen die belangrijk zijn voor de calciumhuishouding in ons lichaam⁵. Het lichaam reageert op calcium-schaarste door parathormoon vanuit de bijnier aan het bloed af te geven. Dit



Figuur 6: Ontdekking van het epitheliale calciumkanaal. Het epitheliale calciumkanaal (ECC of TRPV5) is verantwoordelijk voor de opname van calcium uit de urine waarna het terug naar het bloed wordt getransporteerd door middel van calciumbindende eiwitten in de cel en calciumtransporters op de basolaterale membraan van de niercellen.

hormoon zorgt ervoor dat de niercellen meer calcium opnemen uit de voorurine. Uit voorgaande studies wisten we dat de niercellen die in het distale gedeelte van het nefron zijn gelegen, actief calcium uit de voorurine opnemen. De moleculaire identiteit van de poortwachter was echter onbekend. Het was een spannende vraag, een uitdaging om dit nog onbekende transporteiwit te ontdekken. Maar hoe begin je nu met de identificatie van een calciumpoortwachter als je er niets van weet?

In 1987 werd door Matthias Hediger en Ernie Wright uit de Verenigde Staten een techniek beschreven waarbij gebruik werd gemaakt van eicellen van de Afrikaanse klauwpad (*Xenopus laevis*)^{9,10}. Deze eicellen zijn gemakkelijk uit de kikker te isoleren en met het blote oog zichtbaar. De eicellen, hier afgebeeld, worden met een naald geïnjecteerd, waardoor erfelijk boodschapper-RNA afkomstig uit de niercel wordt ingebracht en door de eicellen in functioneel eiwit wordt vertaald (Figuur 5). Wij namen aan dat wanneer er een calciumtransporteur aanwezig was in het boodschapper-RNA, deze poortwachter zou worden aangemaakt en uiteindelijk op het celoppervlak zou komen. Door eicellen bloot te stellen aan radioactief calcium kon ik de opname van het calcium meten. Er zijn echter meer dan 30.000 verschillende boodschapper-RNA-moleculen aanwezig in de niercellen, dus hoe konden we nu de verantwoordelijke calciumtransporteur identificeren? Samen met AnneMiete van der Kemp begon ik aan deze moleculaire speurtocht. Mede door de combinatie van haar geduld en waarschijnlijk mijn ongeduld stuitten we op één RNA-molecuul dat calciumopname liet zien. Uit alle informatie bleek dat wij het

lang gezochte calciumkanaal hadden ontdekt. We gaven de poortwachter de naam 'ECaC', die staat voor 'epitheliaal calciumkanaal'¹¹. Later kreeg het eiwit de naam TRPV5. Om er zeker van te zijn dat TRPV5 daadwerkelijk dé calciumpoortwachter was, hebben we de elektrofysiologische eigenschappen onderzocht. Hiervoor zochten we samenwerking met prof. Bernd Nilius, een expert in ionkanalen, verbonden aan de Katholieke Universiteit Leuven. Deze samenwerking was bijzonder leerzaam en bovenal zeer productief. Ze resulteerde in meer dan dertig gezamenlijke publicaties in toonaangevende wetenschappelijke tijdschriften⁵. Door onze bevindingen weten we nu hoe de calciumhuishouding op peil wordt gehouden door de nieren. Calcium wordt door TRPV5 opgenomen vanuit de voorurine. In de cel bevinden zich calciumbindende eiwitten die het calcium naar de bloedzijde van de cel transporteren (*Figuur 6*). Daar wordt het calcium over de plasmamembraan heen getransporteerd en komt het uiteindelijk weer terug in het bloed. De eerdergenoemde calciotrope hormonen, het parathormoon en vitamine D, waarvan bekend was dat het cruciale spelers zijn in de calciumhuishouding, blijken inderdaad de activiteit van TRPV5 te regelen.

Momenteel onderzoeken we bij patiënten met een verhoogde calciumuitscheiding of de TRPV5-functie verstoord is. Interessant is dat Afrikaanse mensen minder calcium in de urine uitscheiden dan mensen van het Kaukasische ras¹². Zij hebben een hogere botmassa en een verminderd risico op nierstenen, waarvoor tot voor kort geen verklaring bestond. TRPV5-analyse laat zien dat Afrikanen een kleine wijziging hebben in de aminozuursequentie van TRPV5 (*Figuur 7*). Hierdoor heeft het kanaal een verhoogde activiteit. Dit suggereert dat TRPV5 een potentieel therapeutisch aangrijpingspunt kan zijn bij het voorkomen van nierstenen en andere calciumverstoringen.

BIOACTIEVE STOFFEN IN DE URINE

Nierstenen, nierinsufficiëntie en andere ziekten aan de nieren zijn een frequente doodsoorzaak bij mensen ouder dan zeventig jaar. Veroudering lijkt dus sterk verbonden met een verminderde nierfunctie. In 1997 werd onder leiding van prof. Yo-ichi Nabeshima een muismodel beschreven¹³. Hierin was een gen geïnactiveerd, waardoor muizen vroegtijdig verouderden. Ze hadden slappe spieren, een hangende huid, botontkalking en longemfyseem. De muizen werden slechts twaalf weken oud, terwijl normale muizen een leeftijd van twee jaar kunnen bereiken. De onderzoekers hadden een gen coderend voor het hormoon klotho uitgeschakeld. Omgekeerd leven muizen met extra klotho langer; mannelijke muizen worden maar liefst dertig procent ouder dan de controle-groep, terwijl de vrouwen twintig procent erbij krijgen¹⁴. Dit antiverouderingshormoon werd vernoemd naar een van de godinnen uit de Griekse mythologie. Klotho was de dochter van Zeus. Zij spon de levensdraad. Samen met haar zussen Lachesis ('de toebedeelster') en Atropos ('de onafwendbare') symboliseerde zij de geboorte, het leven en de dood. Mijn interesse voor klotho kwam voort uit het feit dat deze muizen een ernstig verstoorde calciumhuishouding hebben. Zij lijden aan hypercalciurie (een verhoogd



Figuur 7: Verschillen in TRPV5 bij Afrikaanse mensen en mensen van het Kaukasische ras. Kleine verschillen in de structuur van het TRPV5-eiwit kunnen mogelijk verklaren waarom Afrikaanse mensen minder calcium uitscheiden in de urine en daardoor een verminderd risico hebben op de vorming van nierstenen.

calciumgehalte in de urine), nierstenen en ook osteoporose met onbekende oorzaak¹⁵. Wij toonden aan dat het klothohormoon met name in de nieren wordt gemaakt. Het hormoon wordt vanuit de nier afgegeven aan het bloed. Verrassend genoeg vonden wij dat klotho ook wordt uitgescheiden in de voorurine. Fysiologisch bracht dit een interessante vraag met zich mee: wat doet dit hormoon in de voorurine?

Eerdere publicaties hebben laten zien dat klotho in staat is suikerstaarten te knippen¹⁶. Klotho blijkt op zeer unieke wijze de calciumpoortwachter TRPV5 te activeren. Dat gebeurt door het afknippen van suikerstaarten die aan TRPV5 vastzitten. Eiwitten hebben dergelijke complexe suikerstaarten om ervoor te zorgen dat zij op correcte wijze worden gevouwen. Zij dienen tevens als routesignaal om een eiwit op de juiste plek in de cel af te leveren. Klotho knipt op zeer specifieke plaatsen in die suikerboom. Hierdoor verblijft TRPV5 langer op het celoppervlak van de niercellen, zodat er meer calcium kan worden opgenomen¹⁷. Dit bracht een geheel nieuw fysiologisch concept van kanaalregulatie naar voren, waarbij een bioactieve stof in de voorurine de activiteit van een poortwachter regelt.

Samen met dr. Floris van Delft van de Faculteit der Natuurwetenschappen, Wiskunde en Informatica, hier op de campus, proberen we nu chemisch gemodificeerde suikerresiduen in TRPV5 in te bouwen, om inzicht te krijgen in dit interessante proces.

Onlangs is bekend geworden dat de hoeveelheid klotho in de urine bij mensen correleert met de leeftijd: hoe ouder, hoe minder klotho. Dit verklaart mogelijk ook de terug-

lopende calciumhuishouding gedurende de veroudering. Naast de belangrijke rol bij antiverouderingsprocessen, helpt klotho in de nieren dus mee een goede calciumbalans te handhaven. Naar aanleiding van onze vondst verschenen artikelen in de pers met daarin de vraag of we straks bij de supermarkt klothomelk kunnen kopen voor een goede mineraalbalans, sterkere botten en wellicht een langer leven. Naast de ontdekking van klotho in de urine hebben wij een aantal andere bioactieve stoffen in de urine aangetoond die alle in staat zijn de resorptie van zouten te beïnvloeden in de niercellen. Dit bevestigt wederom dat urine zeker niet alleen een afvalproduct is, maar dat er stoffen in voorkomen die een belangrijke fysiologische betekenis hebben.

FYSIOLOGIE HEEFT DE TOEKOMST

De identificatie van TRPV5 was destijds een enorme exercitie, gebaseerd op een arbeidsintensieve expressiekloneringstechniek. De kennis van de erfelijke eigenschappen van de mens is de afgelopen jaren exponentieel toegenomen. In 1990 is HUGO, de Humane Genoom Organisatie¹⁸, gestart – een vijftien jaar durend initiatief om de 23.000 genen in het menselijke DNA te identificeren. Daarmee is de weg geplaveid naar een schat aan kennis voor het wetenschappelijk onderzoek naar de betekenis van alle eiwitten. We kunnen nu veel sneller in kaart brengen welke genen zijn aangedaan in patiënten met mineraalstoornissen. Ik zal u een voorbeeld geven uit de praktijk, waarmee ook direct duidelijk wordt wat de betekenis is van deze ontwikkeling.

In 1987 werden twee zusjes in het UMC St Radboud opgenomen. Collega's dr. Wil Geven en prof. Leo Monnens waakten over beide meisjes. Al vanaf hun eerste levensjaar hadden zij voortdurend last van epileptische aanvallen. Zij hadden zeer lage bloedmagnesiumwaarden en uit de urineanalyse bleek dat het defect gelegen was in de nier. Tot voor kort hadden wij geen idee wat aan hun ziektebeeld ten grondslag lag. De nieuwste ontwikkelingen in de moleculaire genetica hebben ertoe geleid dat we recentelijk de regio konden aanwijzen waar het erfelijke defect gelegen is. Dit was een gebied op chromosoom 4 dat nog bestond uit vele honderden genen. We hadden het bijna opgegeven, maar midden in onze zoektocht naar het verantwoordelijke gen kreeg ik een telefoontje van prof. Sabine Tejpar, een maag-darm-leverarts uit Leuven. Zij behandelde colonkankerpatiënten met het geneesmiddel cetuximab¹⁹, een blokkerende antistof van de EGF-groei-hormoonreceptor. Nagenoeg alle patiënten ontwikkelden een onverklaarbare magnesiumdeficiëntie en zij vroeg om advies. Zij was zich niet bewust van de grote impact van haar telefoontje. Opnieuw kijkend naar de regio op chromosoom 4 ontdekten we dat EGF, het groeihormoon dat de groeihormoonreceptor activeert, gelegen is in dit gebied. Analyse van dit EGF-gen bevestigde dat de twee meisjes, nu inmiddels volwassen vrouwen, een mutatie hebben in het groeihormoon²⁰. Na een omvangrijke serie experimenten konden we aantonen dat EGF de receptor activeert in de magnesiumtransporterende niercel, waardoor meer magnesiumpoortwachters naar het celoppervlak worden getransporteerd. We hebben nu niet alleen een verklaring voor wat er misgaat bij deze patiënten, maar we

hebben ook voor het eerst een hormoon ontdekt dat verantwoordelijk is voor de regulatie van magnesiumresorptie in de nier. Fundamenteel onderzoek is belangrijk omdat het nieuwe inzichten geeft in hoe de nier de magnesiumbalans in het lichaam bewaakt. Samen met prof. Nine Knoers, een collega, hebben we de afgelopen jaren vele patiënten met erfelijke vormen van hypomagnesemie kunnen onderzoeken. Noeste arbeid in Nijmegen en van collega-onderzoekers elders heeft geleid tot de ontdekking van een reeks nieuwe magnesiumpoortwachters – eiwitten die ervoor zorgen dat het magnesium, net zoals calcium, kan worden opgenomen uit de voorurine en naar het bloed wordt teruggebracht⁶. Het is vaak een intensieve zoektocht om de fysiologische betekenis van dergelijke eiwitten in kaart te brengen, maar de waardering is groot. Een aantal weken geleden werd ik door een moeder uit de Verenigde Staten benaderd voor haar zoon: ik heb de e-mail vertaald en wil u deze graag voorlezen.

Dr. Hoenderop,

Ik heb uw naam gekregen van een onderzoeker uit Harvard. Ik zal proberen kort te zijn. Mijn zoon van 27 jaar heeft een jaar geleden de volgende diagnose gekregen: een genetische deletie op chromosoom 17q12. Hierdoor is de ziekte MODY5 ontstaan, een vorm van diabetes. Wij kunnen de diabetes onder controle houden, maar hij heeft zeer ernstig magnesiumverlies, wat zijn grootste probleem is. De artsen hebben hem magnesiuminfusies gegeven, maar zijn niveaus zakken onmiddellijk weer. Hij heeft zeer ernstige, pijnlijke spierkrampen. Hij is erg vermoeid en voelt zich verschrikkelijk. Hij heeft geen kwaliteit van leven. Ik vraag me af of u hem kunt helpen. Is er een klinische studie beschikbaar waaraan mijn zoon kan meedoen? Of hebt u een ander advies? Wilt u alstublieft mijn zoon helpen?

Een radeloze moeder.

Deze jongeman heeft naar alle waarschijnlijkheid een mutatie in de transcriptiefactor HNF1B, die het expressieniveau regelt van een van de poortwachters voor magnesiumresorptie in de niercel⁶. Deze letale mutatie leidt tot een drastisch magnesiumverlies. Samen met collega's in het UMC St Radboud hebben wij gericht advies kunnen geven, maar een medicijn is er nog niet. Nu we meer weten over de functie van deze magnesium-eiwitten opent dat de weg naar klinische studies en kunnen wij mogelijk in de nabije toekomst beter bijdragen aan zijn kwaliteit van leven en die van andere patiënten.

DONORNIER

Zoals blijkt uit het voorgaande zijn goed functionerende nieren essentieel. In Nederland hebben verbazingwekkend genoeg acht miljoen mensen geen gehoor gegeven aan de vraag of ze orgaandonor willen worden. Onder de 1.300 ernstig zieken die in Nederland momenteel wachten op een donororgaan bevinden zich maar liefst duizend nierpatiën-



Figuur 8: Vier vrouwen uit India die een nier hebben afgestaan.

ten. Nierpatiënten wachten gemiddeld vier jaar op een donornier. Hoe kunnen we dit uitleggen aan elkaar? Waarom hebben nog maar zo weinig mensen een beslissing genomen? Hebt u al een donorcodicil ingevuld? Dit kost u slechts enkele minuten op www.jaofnee.nl. In de gemeenteraad van Rotterdam pleitte men voor een systeem waarbij iedereen die zijn rijbewijs of paspoort komt ophalen, de vraag krijgt voorgelegd of hij donor wil zijn. Minister Schippers van Volksgezondheid, Welzijn en Sport wil helaas niet hieraan meewerken. Andere landen laten zien dat het mogelijk is veel meer orgaan-donoren te verkrijgen met dit soort relatief simpele maatregelen. Patiënten met ernstig nierfalen die wachten op een transplantatie zijn afhankelijk van een dialysebehandeling. In dit kader is het interessant te melden dat Geesink en Steegers, twee onderzoekers van het Rathenau Instituut, onlangs een boek hebben uitgebracht met als titel *Nier te koop – Baarmoeder te huur*²¹. Zij onderzochten de wereldwijde markt voor lichaamsmateriaal. Alles blijkt te koop. Nieren worden voor 60.000 euro aangeboden. Hier ziet u vier vrouwen uit India die een nier hebben afgestaan (Figuur 8). Een korte zoektocht op Marktplaats leverde een hit op, deze keer voor slechts 10.000 euro. Terwijl in het buitenland alles te koop is, blijft in Nederland doneren onbetaald. Is ons donorsysteem niet dringend aan revisie toe? Het systeem waarbij iedereen automatisch donor is tenzij daar actief van afgezien wordt, is er nog altijd niet. De politiek is in elk geval nog niet zo ver. De ellende van wachtende, ernstig zieke patiënten is mijns inziens te groot om de oplossing over te laten aan de individuele verantwoordelijkheid van mensen die vergeten een donorcodicil in te vullen. Degenen die vandaag hier aanwezig zijn en nog geen donorcodicil hebben ingevuld, zou ik willen vragen een keuze te maken op www.jaofnee.nl.

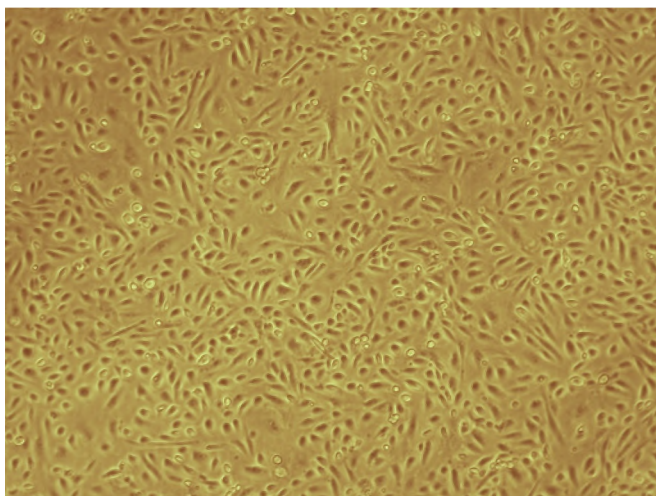


Figuur 9: Prof. Willem Johan Kolff die in 1942 de kunstmatige nier ontwikkelde ten behoeve van dialyse.

BIOKID

Met het onderzoeksprogramma ‘Implanteerbare kunstnier’ is de Nierstichting een nieuw initiatief gestart om naast donortransplantaties alternatieven te ontwikkelen. Een ultieme droom is een ‘implanteerbare kunstnier’, een in het laboratorium gekweekte nier bestaande uit levende niercellen. Het is dit jaar precies honderd jaar geleden dat de Nederlandse prof. Willem Johan Kolff is geboren (Figuur 9). Met zijn baanbrekende uitvinding in 1942 – de kunstmatige nier ten behoeve van dialyse – redde hij het leven van miljoenen nierpatiënten over de hele wereld. Zijn eerste kunstnier werkte met een platte slang van worstenvellen van cellofaan. Deze slang was om een draaiende cilinder gewonden die in een zoutbad ligt. Het bloed wordt door de slang rondgepompt, waarna kleine moleculen zoals ureum en water door het cellofaan naar het zoutbad gaan, terwijl eiwitten en bloedcellen worden tegengehouden.

De moderne kunstnier kent nog veel nadelen. Een behandeling betekent gemiddeld drie keer per week, gedurende vier uur, een verblijf in het ziekenhuis of dialysecentrum. Onze nieuwe uitdaging is een bionier, een samenstelling van membranen waarop levende niercellen van een donor zijn gekweekt. Om hier een doorbraak te realiseren is grondig onderzoek nodig en daarnaast is samenwerking tussen de verschillende onderzoeksdisciplines essentieel. Samen met collega’s prof. Bert van den Heuvel en dr. Roos Masereeuw van respectievelijk de afdeling Kindergeneeskunde en Farmacologie en Toxicologie, prof. Jack Wetzels van Nefrologie hier in Nijmegen, de Rijksuniversiteit Groningen, de Universiteit Twente en Technische Universiteit Eindhoven, industriële partners en de



Figuur 10: Niercellen gekweekt uit urine die vervolgens uitgroeien tot een epitheelcellaag zoals deze ook in de nier aanwezig is.

Nierstichting hebben we onlangs van BioMedical Materials een subsidie gekregen van vier miljoen euro voor de ontwikkeling van de 'BioKid'. Binnen dit project staat de urine als bron van niercellen wederom centraal. Door de vloeistofstroom in de nierbuisjes laten niercellen los, die vervolgens wegspoelen en uiteindelijk in de urine terechtkomen. Wij hebben deze cellen uit de urine van gezonde vrijwilligers geïsoleerd en in kweek gebracht (Figuur 10). Zij zijn afkomstig uit de proximale tubulus en hebben een geschikte matrix oftewel ondergrond nodig om te groeien en zo de situatie in het lichaam na te bootsen. Binnen ons BioKid-project is door dr. Dankers (Universiteit Twente) een filmpje gemaakt waarin het principe van deze hechtingsmembraan wordt weergegeven. Hier ziet u niercellen, gelegen op een bioactieve membraan. Onder de cellen stroomt het bloed en daarboven zien we de stoffen in de voorurine. De membraan bestaat uit een fijn netwerk, een soort poreuze structuur van geschakelde polymeren. Op deze structuur zijn bioactieve componenten opgenomen, hier aangegeven met groene en rode pionnen. Dit zijn structuren die overeenkomen met de extracellulaire matrixfactoren. Niercellen herkennen deze specifieke ondergrond en binden hieraan. Na binding ontstaat er deling van de cellen. Er vormt zich uiteindelijk een cellaag zoals deze zich ook in de nier bevindt. Waardevolle stoffen in de urine zullen door de niercellen worden opgenomen, terwijl de schadelijke stoffen worden uitgescheiden. Het is de bedoeling dat deze levende membranen in een later stadium in een module worden geplaatst. De dialysecapaciteit zal hierbij eerst in diermodellen worden getoetst voordat klinische toepassingen in de mens mogelijk zijn.

DIERPROEVEN NOODZAKELIJK VOOR BIOMEDISCH ONDERZOEK

In mijn rede hebt u mij een aantal keren over diermodellen horen spreken. In deze gevallen werden muizen gebruikt als modelsysteem voor het bestuderen van ziekten waarbij de mineraalhuishouding verstoord is. Dierproeven worden alleen gedaan als er geen alternatieven beschikbaar zijn. Als een wetenschapper proefdieren essentieel acht voor een onderzoek, zijn daar strikte voorwaarden en wetten aan verbonden. Voor elk experiment moet een dierexperimentele commissie een ethisch advies afgeven. In 1959 introduceerden Russel en Burch het 3V-principe: Vervanging, Vermindering en Verfijning. Dit houdt in dat je als onderzoeker voortdurend de volgende vragen moet stellen.

- Kunnen we proefdieren vervangen door alternatieven?
- Kunnen we de aantallen verminderen?
- Is een aanpassing in de procedure mogelijk om het onderzoek verder te verfijnen?

Onderzoekers gaan hier uiterst zorgvuldig mee om. Toch wordt proefdieronderzoek steeds moeilijker en heeft het een slecht imago. We moeten ons wel realiseren dat dierproeven van groot belang zijn bij de ontwikkeling van medicijnen in de strijd tegen fatale ziekten. Daarnaast is het nog steeds een wettelijke eis om medicijnen bij dieren te toetsen alvorens ze bij mensen toe te passen. Nergens zijn de regels voor dierproeven zo streng als in Nederland. Het gevolg hiervan is dat Nederlandse onderzoekers zich steeds meer verplaatsen naar andere landen om dierproeven uit te voeren. Een ander gevolg van het negatieve imago rondom dierproeven is dat ook subsidiegevers terughoudender worden om proefdieronderzoek te financieren. Dit is in Nederland een zorgelijke ontwikkeling voor de voortgang van het biomedisch onderzoek en de gezondheidszorg in het algemeen.

WETENSCHAPPELIJK DENKEN IN HET ONDERWIJS

Een oratie vraagt ook om een visie op onderwijs. We zien een snelle kennistoename in de biomedische wetenschappen, die met name plaatsvindt dankzij innovatief onderzoek en fundamentele wetenschap. Veel opleidingen zouden in kwaliteit kunnen toenemen door een krachtige wetenschappelijke impuls. De vertaling van nieuwe wetenschappelijke kennis naar de klinische toepassing ervan verloopt traag en het duurt lang voordat nieuwe therapieën algemeen worden toegepast. Om de ontwikkelingen in de geneeskunde te volgen en bij te kunnen dragen aan de vertaling van nieuwe kennis is een effectieve communicatie tussen onderzoekers in het laboratorium en de kliniek noodzakelijk. Dit klinkt eenvoudig, maar dat blijkt niet zo te zijn. Onderwijs in preklinische vakken (de zogenoemde basale wetenschappen) vindt traditioneel aan het begin van het geneeskundecurriculum plaats. In de loop der jaren is de omvang van dit onderwijs verminderd, ten gunste van een eerdere introductie van klinische vakken, zodat studenten al vroeg in de opleiding kennismaken met praktische geneeskundige vraagstukken.

Zodoende is de kennis in de basisvakken aan het eind van de studie beperkt. Hernieuwd onderwijs in preklinische vakken aan het eind van de studie is mijns inziens een effectieve manier om de relevante kennis in die vakken te vergroten – het *back-to-basic-science*-principe.

Evidence-based medicine heeft de kwaliteit en uniformiteit van het medisch handelen sterk verbeterd. Het heeft ook beperkingen. Een van die beperkingen is dat de kennis die is verkregen met pathofysiologisch en klinisch experimenteel onderzoek onvoldoende wordt gebruikt. Alleen bewezen werkzaamheid telt. Deze kennis wordt juist wel meegenomen in *mechanism-based medicine*, die kan worden omschreven als medisch handelen op grond van de kennis van de fysiologie en pathofysiologie, de kennis van hoe ziekten ontstaan. Dit stimuleerde mij en een collega, prof. Cees Tack, onder aansporing van prof. Ronald Laan, tot het inrichten van een nieuwe onderwijsvorm binnen de geneeskunde, onder de naam 'Capita Selecta'. Het is ons doel extra verdieping in de basisvakken te koppelen aan een klinische toepassing, waarbij recent verkregen kennis vooropstaat. In deze onderwijsvorm wordt aan tandems van Nijmeegse onderzoekers gevraagd de gegevens van recente wetenschappelijke kennis zowel vanuit het basale onderzoek als vanuit een klinisch wetenschappelijk perspectief te belichten. Dit onderwijs beoogt bij te dragen aan de wetenschappelijke vorming van toekomstige artsen, zodat zij beter in staat zijn om op grond van hun kennis van de fysiologie en pathofysiologie de achtergronden van ziekten te kunnen doorgronden en nieuwe inzichten in de klinische praktijk te kunnen toepassen.

NIEUWE UITDAGINGEN

Hopelijk heb ik u ervan kunnen overtuigen dat de moleculaire nierfysiologie niet alleen fascinerend maar vooral ook bijzonder belangrijk is. De uitgangspositie is uitstekend, maar er is nog veel werk te verzetten. Graag wil ik met u een aantal zaken bespreken waarop ik me de komende jaren zal richten.

1 - Kenniscentrum voor mineraalstoornissen

Er is op dit moment onvoldoende overzicht van patiënten met verstoringen in de mineraalhuishouding. Er zou een platform moeten komen waar Nederlandse en Europese artsen gegevens kunnen uitwisselen met onderzoekers, teneinde de mechanismen achter de verstoorde mineraalhuishouding bij patiënten in kaart te brengen. Hier ligt een unieke kans voor Nijmegen, waarbij wij een toonaangevend kenniscentrum kunnen vormen voor mineraalstoornissen en andere tubulaire transportdefecten. In samenwerking met collega's in Zürich, Parijs en Münster komen we al tot vele honderden patiënten met onbekende erfelijke vormen van mineraalstoornissen. Door bundeling van krachten gaan we op korte termijn de genen en de moleculaire mechanismen onderzoeken die ten grondslag liggen aan deze ziektebeelden.

2 - Klaar voor *physiomics* van de nier

De belangrijkste les die we de afgelopen jaren hebben geleerd, is dat het genoom een schat aan informatie bevat. De complexiteit schuilt niet in het aantal genen, want we hebben er met een kleine 23.000 niet eens meer dan een watervlo. De complexiteit zit vooral in de wijze waarop de functies van de eiwitten zijn georganiseerd. Ik acht het niet uitgesloten dat binnen afzienbare tijd de meeste monogenetische aandoeningen van tubulaire nierziekten in kaart zijn gebracht. Echter, de volgende vraag zal zijn: wat doen die eiwitten nu precies in de nier? Wat zijn de functionele consequenties van de mutaties? De allergrootste uitdaging wordt om gemuteerde poortwachters in patiënten uiteindelijk te herstellen. Studies laten zien dat bekende mutaties zelden een effect hebben op de aanmaak van deze gemuteerde poortwachters. De mutatie heeft in de meeste gevallen als consequentie dat het eiwit niet goed wordt gevouwen, waardoor het transport naar het celoppervlak defect is. De volgende stap wordt om farmaca te ontwikkelen die de niercel binnendringen en de gemuteerde poortwachters naar de celmembraan brengen. Voor een aantal erfelijke nierziekten zijn de eerste resultaten bemoedigend, maar als geheel staat deze fase in de kinderschoenen. Het is belangrijk hierbij samen te werken met de farmaceutische industrie. Deze heeft toegang tot unieke en omvangrijke bibliotheken met stoffen die kunnen fungeren als chaperonnes voor gemuteerde poortwachters. Achterhalen hoe de functie van deze membraantransporteiwitten in de nier is georganiseerd, wordt mijn uitdaging voor de komende jaren.

3 - BioKid

Ik heb u al verteld dat een van onze speerpunten de bionier is. Er is nog een lange weg te gaan, maar wij proberen met het team een module te ontwikkelen waarin levende membranen in staat zijn het bloed te zuiveren.

4 - Wetenschap onder de aandacht brengen

Een laatste uitdaging die ik u zou willen noemen, is het onder de aandacht brengen van de wetenschap. Vorig jaar ben ik toegetreden tot De Jonge Akademie van de Koninklijke Nederlandse Akademie van Wetenschappen²². De Jonge Akademie wil de wetenschappelijke wereld opschudden, zodat jonge wetenschappers hun talent tot volle wasdom kunnen brengen en wetenschap en maatschappij ook dichter bij elkaar worden gebracht. In toenemende mate is het lastig getalenteerde jonge mensen te interesseren voor een wetenschappelijke carrière. Veelal heeft dat te maken met het beperkte toekomstperspectief en de relatief lage salariëring. Voor een onderzoeker is het belangrijk zo snel mogelijk succesvol te worden in het werven van onderzoeksgeld, wat uitermate competitief is en vaak maar vijftien procent kans op succes heeft. Als we bedenken dat het rekenen aan rekeningrijden de staat honderd miljoen euro heeft gekost, een plan dat niet eens wordt ingevoerd, zou ik liever zien dat we investeren in onze kenniseconomie,

waarbij getalenteerde onderzoekers betere kansen krijgen. Hier gaan we ons met De Jonge Akademie hard voor maken. Niets is tenslotte mooier dan wetenschap.

DANKWOORD

Mijnheer de rector magnificus, zeer gewaardeerde toehoorders, het is een voorrecht hier hoogleraar te mogen zijn. Dit was niet mogelijk geweest zonder de steun van velen en het is mij een genoegen mijn rede af te sluiten met een woord van dank. Op de eerste plaats bedank ik het college van bestuur van de Radboud Universiteit Nijmegen en de Raad van Bestuur van het UMC St Radboud voor het in mij gestelde vertrouwen en voor de mogelijkheid het nieronderzoek in Nijmegen uit te breiden. Hoewel ik zelf geen onderzoek verricht aan het hart, past de uitdrukking 'onderzoeker in hart en nieren' mij wel. Ik kan u beloven, ik ga er iets moois van maken.

Hooggeleerde prof. Bindels, beste René,
De basis van mijn wetenschappelijke carrière gaat terug naar mijn promotieonderzoek. De stimulerende omgeving, jouw begeleiding bij mijn wetenschappelijke ontdekkingen en de gedrevenheid, energie en werklust om onderzoek te bedrijven waren een uitstekende voedingsbodem. René, jouw aanstekelijke enthousiasme voor de nierfysiologie heeft mede mijn carrièrekeuzen bepaald. Niet alleen als collega's maar ook als vrienden geven we vorm aan een prachtige internationale onderzoeksgroep, waarbij het elke dag weer voelt als een feestje om met wetenschap bezig te zijn.

Hooggeleerden prof. Hopman en prof. Deen, beste Maria en Peter,
Samen vormen we de wetenschappelijke staf van Fysiologie. Ik wil jullie graag bedanken voor jullie dagelijkse steun, jullie interesse en alle discussies over wetenschap en wetenschapsbeleid. Ook zijn wij gezamenlijk onderzoek gestart dat de moleculaire fysiologie samenbrengt met de inspanningsfysiologie.

Beste postdocs, promovendi en studenten,
Wetenschappelijk onderzoek is teamwork en ook topsport. Het is een genoegen samen met jullie te mogen werken. Zonder jullie inzet en passie voor ons nieronderzoek had ik hier zeker niet gestaan. De afgelopen jaren waren prachtig en ik zie uit naar alle plannen die we samen hebben uitgezet. Ik hoop dat jullie met mij in het eerste team willen spelen.

Graag wil ik ook prof. Nine Knoers en prof. Leo Monnens bedanken,
Jullie kennis over de mineraalbalans heeft geholpen inzicht te krijgen in de moleculaire fysiologie van veel ziektebeelden. Mede door onze samenwerking zijn we in staat geweest, vooral vanuit Nijmegen, om veel poortwachters in de niercellen op de internationale kaart te zetten. Leo, ik waardeer het ontzettend dat je ook na je emeritaat af en toe bij onze werkbespreking aanschuift om te brainstormen over het onderzoek. Nine, ik hoop dat

onze samenwerking vanuit Utrecht nog lang blijft voortduren en ik wens je alle succes toe bij je nieuwe baan.

Zeergeleerde dr. Willems, beste Peter,

Graag wil ik jou bedanken voor mijn eerste schreden op het onderzoekspad. Ooit begon ik als student bij jou op de afdeling en daarna heb je samen met René Bindels mijn promotieonderzoek begeleid. Mede door deze stimulerende en ook vooral prachtige tijd sta ik nu hier in deze hoedanigheid.

Hooggeleerde prof. Van Os, beste Carel,

Bij jou kon ik altijd terecht met een vraag. Je hebt een succesvolle club van fysiologen achtergelaten en het is bijzonder om ook te werken aan mineraaltransport in de darm, jouw eerste liefde.

Hooggeleerde prof. Nilius, beste Bernd,

Onze samenwerking is indrukwekkend. Ik bewonder enorm je kennis en bereidheid om ons alle fijne kneepjes van de *patchclamp*-techniek te leren. TRP-ionkanalen bleken een gezamenlijke interesse. Na de eerste klonering in Nijmegen ontstond een explosie van ideeën en hadden wij resultaten voor meer dan dertig gezamenlijke publicaties. Ook wil ik graag de hooggeleerde collega's prof. Van Leeuwen en prof. Zietse noemen. Het is stimulerend samen met jullie de mineraalhuishouding beter te leren begrijpen. Daarnaast wil ik mijn dank uitspreken aan de Nierstichting en NWO, die de afgelopen jaren mijn onderzoek in de volle breedte hebben gesteund.

Ten slotte wil ik graag mijn vrienden en familie bedanken. Velen van hen zijn hier vandaag aanwezig en het is ontzettend leuk om tijd met jullie door te brengen. Pap en mam, worden schieten tekort bij de onvoorwaardelijkheid waarmee jullie altijd voor mij klaarstaan. Ik vrees dat jullie je weleens hebben afgevraagd wat er van mij terecht zou komen. Toch geloof ik niet dat jullie er ooit zorgen over hebben gehad. Ik had immers plezier in wat ik deed en dat is voor jullie ook plezier.

Lieve Judith, ik wil jou bedanken voor je liefde, je gezelligheid en je steun gedurende inmiddels vele jaren. Je bent voor mij een waardevolle sparringpartner en mijn voorname raadgever. Bedankt dat je me altijd stimuleert om het maximale uit mezelf te halen.

Ik heb gezegd.

NOTEN

- 1 www.nierstichting.nl
- 2 Hippocrates, *Aphorismi et prognostica cum commentis Galeni*. Stralsund, Johannes Richenbergh apothecarius
- 3 *De Gouden Fontein. Geschiedenis en toepassing van urine-therapie* Coen van der Kroon, geïll., Tree of Life Publications 1993.
- 4 Vinesm Gail. A glass of urine a day keeps the stress away. (hormone melatonin present in considerable quantity in early morning urine can induce mild sedation), *New Scientist*, v133:n1810, 1992
- 5 Hoenderop JG, Nilius B, Bindels RJ. Calcium absorption across epithelia. *Physiol Rev*. 85:373-422, 2005
- 6 Ferrè S, Hoenderop JG, Bindels RJ. Insight into renal Mg²⁺ transporters. *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 20:169-76, 2011
- 7 Weglicki W, Quamme G, Tucker K, Haigney M, Resnick L. Potassium, magnesium, and electrolyte imbalance and complications in disease management. *Clin Exp Hypertens*. 27:95-112, 2005
- 8 Cundy T, Mackay J. Proton pump inhibitors and severe hypomagnesaemia. *Curr Opin Gastroenterol*. 27:180-5, 2011
- 9 Hediger MA, Ikeda T, Coady M, Gundersen CB, Wright EM. Expression of size-selected mRNA encoding the intestinal Na⁺/glucose cotransporter in *Xenopus laevis* oocytes. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 84:2634-7, 1987
- 10 Hediger MA, Coady MJ, Ikeda TS, Wright EM. Expression cloning and cDNA sequencing of the Na⁺/glucose co-transporter. *Nature*. 330:379-81, 1987
- 11 Hoenderop JG, van der Kemp AW, Hartog A, van de Graaf SF, van Os CH, Willems PH, Bindels RJ. Molecular identification of the apical Ca²⁺ channel in 1, 25-dihydroxyvitamin D₃-responsive epithelia. *J Biol Chem*. 274:8375-8, 1999
- 12 Na T, Zhang W, Jiang Y, Liang Y, Ma HP, Warnock DG, Peng JB. The A563T variation of the renal epithelial calcium channel TRPV₅ among African Americans enhances calcium influx. *Am J Physiol Renal Physiol*. 296:F1042-51, 2009
- 13 Kuro-o M, Matsumura Y, Aizawa H, Kawaguchi H, Suga T, Utsugi T, Ohyama Y, Kurabayashi M, Kaname T, Kume E, Iwasaki H, Iida A, Shiraki-Iida T, Nishikawa S, Nagai R, Nabeshima YI. Mutation of the mouse *klotho* gene leads to a syndrome resembling ageing. *Nature*. 390:45-51, 1997
- 14 Kurosu H, Yamamoto M, Clark JD, Pastor JV, Nandi A, Gurnani P, McGuinness OP, Chikuda H, Yamaguchi M, Kawaguchi H, Shimomura I, Takayama Y, Herz J, Kahn CR, Rosenblatt KP, Kuro-o M. Suppression of aging in mice by the hormone Klotho. *Science*. 309:1829-33, 2005
- 15 Alexander RT, Woudenberg-Vrenken TE, Buurman J, Dijkman H, van der Eerden BC, van Leeuwen JP, Bindels RJ, Hoenderop JG. Klotho prevents renal calcium loss. *J Am Soc Nephrol*. 20:2371-9, 2009
- 16 Tohyama O, Imura A, Iwano A, Freund JN, Henrissat B, Fujimori T, Nabeshima Y. Klotho is a novel beta-glucuronidase capable of hydrolyzing steroid beta-glucuronides. *J Biol Chem*. 279:9777-84, 2007
- 17 Chang Q, Hoefs S, van der Kemp AW, Topala CN, Bindels RJ, Hoenderop JG. The beta-glucuronidase *klotho* hydrolyzes and activates the TRPV₅ channel. *Science*. 310:490-3, 2005
- 18 http://www.ornl.gov/sci/techresources/Human_Genome/home.shtml
- 19 Schrag D, Chung KY, Flombaum C, Saltz L. Cetuximab therapy and symptomatic hypomagnesemia. *J Natl Cancer Inst*. 97:1221-4, 2005
- 20 Groenestege WM, Thébault S, van der Wijst J, van den Berg D, Janssen R, Tejpar S, van den Heuvel LP, van Cutsem E, Hoenderop JG, Knoers NV, Bindels RJ. Impaired basolateral sorting of pro-EGF causes isolated recessive renal hypomagnesemia. *J Clin Invest*. 117:2260-7, 2007
- 21 Geesink, Steegers. *Nier te koop - Baarmoeder te huur*, Prometheus, 2011
- 22 <http://www.dejongeakademie.nl>